

Citation 6 (JP H10-7558A)

[Claims]

[Claim 1]

A composition comprising (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance, prepared by dissolving or suspending (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance in a solvent, and evaporating the solvent.

[Claim 2]

A composition comprising (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol, prepared by dissolving or suspending (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance in a solvent, adding particles insoluble in the solvent, and evaporating the solvent.

[Claim 3]

The composition according to claim 1 or 2, wherein the polymer substance is hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose phthalate or methacrylic acid/acrylic acid copolymer.

[Detailed Description of the invention]

[0001]

[Field of Invention]

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-

butanol and a polymer substance.

[0002]

[Background Art]

(2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol is extremely hardly soluble in water. Generally, for improving solubility of poorly water-soluble drugs, there are known methods such as micronization of drugs, addition of surfactant, preparation of solid dispersion, etc. For example, JP 59-14446 B discloses a method for improving solubility by micronizing nifedipine which is a poorly soluble drug to increase the specific surface area thereof; and JP 58-183615 A discloses a method for improving solubility by dissolving a poorly soluble drug in a solvent and performing spray drying thereby making the drug amorphous.

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

(2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol does not substantially dissolve in water when formulated by a conventional method. In this case, the absorbing rate of the active ingredient is low and varies when administered to a living body. This may give rise to a clinically critical problem. Among technologies to increase solubility, however, the micronization method has a limitation in the effect of improving solubility; and use of a surfactant has a problem from the point of safety. The present inventors have conducted intensive studies to solve the above problems by preparing a solid dispersion, and have found that the problems can be unexpectedly solved by the method shown below, to complete the present

invention.

[0004]

[Means for Solving the Problems]

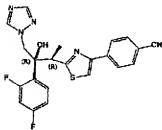
The present invention provides a composition comprising (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance, prepared by dissolving or suspending (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance, in a solvent and then evaporating the solvent. The present invention also provides a composition comprising (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol, prepared by dissolving or suspending (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance in a solvent, adding particles insoluble in the solvent, and evaporating the solvent.

[0005]

(2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol in the present invention is an antifungal agent which is effective for an infectious diseases by genus *Aspergillus*, genus *Candida*, genus *Cryptococcus*, etc. The structural formula is shown in Formula 1.

[0006]

[Formula 1]



[0007]

The polymer substance in the present invention is hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose (CMEC), hydroxypropylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and/or methacrylic acid copolymer. These polymers may be used alone or two or more of them may be used in combination.

[0008]

The solvent in the present invention means a liquid which can dissolve or suspend (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and/or a polymer substance, and specifically includes water, ethanol, methanol, isopropylalcohol, acetone, isooctane, toluene, methylethylketone, isopropyl acetate, tricrane, trichloroethane, chlorobenzene, nitromethane, nitroethane, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacetamide, ethylene glycol, and these can be mixed and used.

[0009]

The particles insoluble in the solvent in the present invention mean particles which do not dissolve in the above-mentioned solvents and can adsorb or adhere the composition comprising (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance on the surface when the solvents are evaporated. Specific examples include crystalline cellulose, silicic anhydride, calcium silicate having various sizes of particle diameters. Preferably, they are crystalline cellulose having a particle diameter of 200 to 300  $\mu\text{m}$ .

[0010]

It is considered that at least part of (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol in the composition of the present invention is amorphous, or the crystallographic structure thereof is loose. The term "amorphous" means a state in which crystallographic structure is lost, and more specifically, it is a state of solid material in which molecules do not make regular spacial arrangement but gather with each other, and the state does not have a certain melting point or solidifying point.

[0011]

The composition of (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance of the present invention can be obtained by dissolving or suspending these substances in the above solvent and then evaporating the solvent. In order to evaporate the solvent, any of warming method, pressure reducing method, pressure reducing and warming method and the like can be selected. In addition, a method of allowing a solution or suspension to be adsorbed on an excipient such as lactose, crystalline cellulose and silicic anhydride, and then evaporating the solvent.

[0012]

In addition, another method of obtaining amorphous (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol is a method comprising dissolving or suspending (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance in a solvent and then performing flash vacuum granulation. The

flash vacuum granulation is a method comprising sending dissolved or suspended (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and polymer substance to a pipe heated at 150°C or more, and subsequently to a trapping chamber which is kept under reduced pressure, resulting in a powder. For example, a device available as a product name CRUX can be used for flash vacuum granulation.

[0013]

Still another means for obtaining amorphous (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol is a method comprising dissolving or suspending (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and a polymer substance in a solvent and then spray drying, or a method of mixing the both substances and then performing heat melting, melting under high pressure or heat melting under high pressure. The spray drying is a method of obtaining particles by atomizing a solution or suspension in a warmed air and drying it in a short time, and the latter method can be carried out, for example, with a device called extruder.

[0014]

The preparation process of (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol in the present invention is not particularly limited, but it can be obtained, for example, by a method disclosed in JP H08-20578 A.

[0015]

The ratio of (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol to the polymer substance in the present invention

is generally 1 part by weight of the compound to 0.1-50 parts by weight, preferably 0.5-10 parts by weight, and more preferably 1-5 parts by weight of the polymer substance.

[0016]

As for the solvent in the present invention, a single solvent or a solvent formed by mixing two or more kinds of solvents can be used; and when mixing is performed, the mixing ratio is not particularly limited and can be appropriately selected depending on the kind and the amount of the polymer substance to be used. For example, when carboxymethylethylcellulose is used as a polymer substance, and water and ethanol are used as a solvent, water:ethanol is preferably 5:95-30:70, and preferably it is 10:90-25:75. The amount of solvent to be used is not particularly limited, but it is preferable to use the amount which can dissolve or suspend the compound and/or the polymer substance.

[0017]

The composition obtained by the present invention can be pulverized and sieved. This composition can be used as it is, or can be made into pharmaceutical preparations such as powders and granules after adding a commonly used additive. It can also be made into tablets, capsules and the like by ordinarily used means.

[0018]

Next, the effects of the present invention are described. In the following Performance Examples and Examples, (2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol is simply referred to as "drug substance".

[0019]

Performance Example 1

The solid dispersion obtained in Example 1 or 2 below was subjected to a dissolution test (JP Liquid #1 and JP Liquid #2, 100 rpm, paddle method, 37°C, 900 ml) in such an amount that corresponds to 25mg of the drug substance. Four-fold lactose triturated powder was used as control. The results are shown in Figures 1 and 2. Improvement in dissolution of the drug substance was recognized for the composition of the present invention. The improvement was particularly remarkable when using hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone.

[0020]

Performance Example 2

The granules obtained in Example 1 below was orally administered in such an amount that corresponds to 4mg/kg of the drug substance to a beagle, and an absorption test was performed. The beagle used was fasted and subjected to the experiment. A four-fold lactose triturated powder was used as control. The results are shown in Figure 3. Improvement in absorption of the drug substance was recognized for the composition of the present invention.

[0021]

Performance Example 3

The granules obtained in Example 3 below were used and subjected to the same test as in Performance Example 1. The results are shown in Figures 4 and 5. Improvement in dissolution was recognized for the granules in which the solid dispersion of the drug substance of the present invention and hydroxypropylmethylcellulose was adsorbed on the crystalline cellulose.



[0022]

#### Performance Example 4

The granules obtained in Example 3 were used and subjected to the same test as in Performance Example 2. The results are shown in Figure 6. Improvement in absorption was recognized for the granules in which the solid dispersion of the drug substance of the present invention and hydroxypropylmethylcellulose was adsorbed on the crystalline cellulose.

[0023]

#### [Examples]

Hereinbelow, the present invention is described in detail by way of Examples but the present invention is not limited to these Examples.

[0024]

#### Example 1

2 g of the drug substance was weighed in a 500 ml eggplant flask and dissolved in ethanol. To the solution, 6 g of polyvinylpyrrolidone was added, and the drug substance was dissolved. Then, the solvent was evaporated. The residue was collected, pulverized by a grinder, sieved with a 32 mesh sieve, and the sieved product was collected to obtain the granules of the present invention.

#### Example 2

2 g of the drug substance was weighed in a 500 ml eggplant flask and dissolved in ethanol. To the drug solution, water was added to make 85% ethanol solution. Then, 6 g of hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate or hydroxypropylcellulose was separately added, dissolved, and the solvent was evaporated. The residue was collected, pulverized by a grinder, sieved with a 32 mesh sieve, and

the sieved product was collected to obtain the granules of the present invention.

[0025]

Example 3

5 g of the drug substance was weighed in a 1,000 ml eggplant flask and dissolved in ethanol. To this solution, water was added to make 85% ethanol solution, and 15 g of hydroxypropylmethylcellulose and 100 g of crystalline cellulose (product name celphere, manufactured by Asahi Chemical Industry, Co., Ltd., particle diameter 200 to 300  $\mu\text{m}$ ) were added and suspended. Then, the solvent was evaporated. Further, the residue was collected, pulverized by a grinder, sieved with a 32 mesh sieve, and the granules, which did not pass through a 48 mesh sieve, were collected to obtain the granules of the present invention.

[Brief Description of the Drawings]

[Figure 1]

Figure 1 is a drawing showing dissolution test of the composition (solid dispersion) of the present invention or control, by use of JP Liquid #1.

[Figure 2]

Figure 2 is a drawing showing dissolution test of the composition (solid dispersion) of the present invention or control by use of JP Liquid #2.

[Figure 3]

Figure 3 is a drawing showing the concentration of the drug in plasma when the composition (solid dispersion) of the present invention or control was administered to a beagle.

[Figure 4]

Figure 4 is a drawing showing dissolution test of the composition (solid dispersion) of the present invention

adsorbed on crystalline cellulose or control, by use of JP Liquid #1.

[Figure 5]

Figure 5 is a drawing showing dissolution test of the composition (solid dispersion) of the present invention adsorbed on crystalline cellulose or control, by use of JP Liquid #2.

[Figure 6]

Figure 6 is a drawing showing the concentration of the drug in plasma when the composition (solid dispersion) of the present invention adsorbed on solid dispersion or control was orally administered to a beagle.

Figure 1

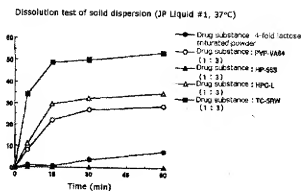


Figure 2

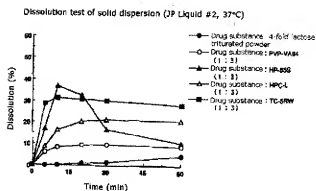
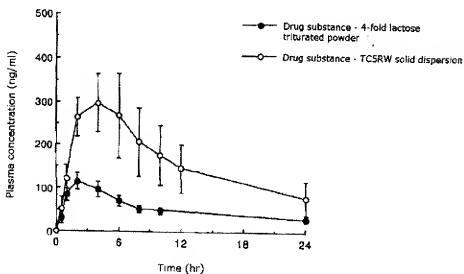


Figure 3

Change in plasma concentration of the drug (drug substance: 4 mg/kg)  
after orally administered to a beagle



Administered sample	AUC(ng/ml*hr)	MRT(hr)	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)
Drug substance - 4-fold lactose triturated powder	1297.08±183.80	9.19±0.45	116.17±18.99	1.80±0.20
Drug substance - TCSRW solid dispersion	3890.99±1280.30	8.98±0.42	333.9±84.19	3.60±0.75

Figure 4

Dissolution test of solid dispersion adsorbed on crystal cellulose (JP Liquid #1, 37°C)

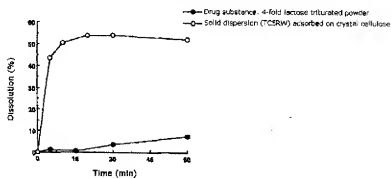


Figure 5

Dissolution test of solid dispersion adsorbed on crystal cellulose (JP Liquid #2, 37°C)

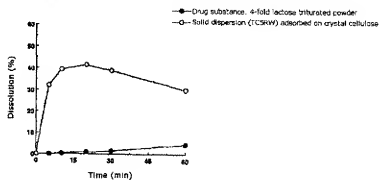
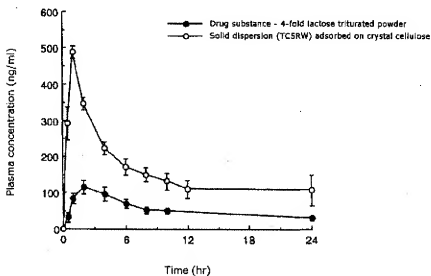


Figure 6

Change in plasma concentration of the drug (drug substance: 4 mg/kg)  
after orally administered to a beagle



Administered sample	AUC(ng/ml*hr)	MRT(hr)	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)
Drug substance - 4-fold lactose triturated powder	1297.08±183.80	9.19±0.45	116.17±18.99	1.80±0.20
Solid dispersion adsorbed on crystal cellulose	3797.71±616.80	8.79±0.71	488.48±16.47	1.00±0.00

## CITATION 6

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-7558

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月13日

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/425	AD Z		A 61 K 31/425	AD Z
9/16			9/16	P
47/38			47/38	B
// C 07 D 417/06	2 4 9		C 07 D 417/06	2 4 9

審査請求 本請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-158178

(22) 出願日 平成8年(1996) 6月19日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 加藤 隆

茨城県つくば市百葉3-16-2セ・ラ・ヴィ203

(72) 発明者 安藤 英信

岐阜県各務原市藤原宿町2-71

(72) 発明者 井上 幸子

茨城県つくば市藤原宿9-7-501

(54) 【発明の名称】 溶解性改善剤

(57) 【要約】

【目的】難溶性薬物の溶解性、吸収性を改善した製剤を提供する。

【構成】(2R, 3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁後、溶媒を留去してなる(2R, 3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質からなる組成物。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁し、溶媒を留去してなる(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質からなる組成物。

【請求項2】 (2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁し、さらに該溶媒に不溶性の粒子を添加後、溶媒を留去してなる(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール含有組成物。

【請求項3】 高分子物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又はメタクリル酸・アクリル酸コポリマーである請求項1又は2記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質からなる薬剤組成物に関するものである。

## 【0002】

【従来技術】 (2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールは、水にきわめて難溶性の薬物である。一般に、水難溶性の薬物の溶解性を改善する方法として、薬物を微粉化する方法、界面活性剤を添加する方法、固体分散体を調製する方法等が知られている。例えば、特公開59-14446号公報には難溶性薬物であるニフェジピンを微粉化して比表面積を増大することにより溶解性を改善する方法が開示され、また、特公開58-183615号公報には難溶性薬物を溶媒に溶解し噴霧乾燥することにより、薬物を非晶質化し溶解性を改善する方法が開示されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 (2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールは、通常の製剤化によっては実質上水に溶解しないため生体に投与した場合の吸収が低く、吸収のバラツキが大きい。このことは臨床大さな問題になる可能性がある。しかし、溶解性を増大する技術のうち、微粉化に

よる方法は溶解性の改善効果が限界があり、界面活性剤の使用は安全性の点から問題がある。本発明者は、固体分散体の調製により上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、意外にも以下の構成により課題を解決できることを見いだした本発明を完成した。

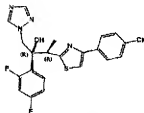
## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁し、溶媒を留去してなる(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質からなる組成物である。本発明はまた、(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁し、さらに該溶媒に不溶性の粒子を添加後、溶媒を留去してなる(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール含有組成物である。

【0005】 本発明における(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールは、アスベルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属等による感染症に有効な抗真菌薬である。その構造式を化1に示す。

## 【0006】

## 【化1】



【0007】 本発明における高分子物質とは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース (CMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及び/又はメタクリル酸コポリマーであり、これら高分子単独でも、2種以上組み合わせて用いてもよい。

【0008】 本発明における、溶媒とは(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び/又は高分子物質を溶解若しくは懸濁し得る液体を意味し、具体的には水、エタノール、メタノ

ール、イソプロピルアルコール、アセトン、イソオクタール、トルエン、メチルエチルケトン、酢酸イソプロピル、トリクレイン、トリクロロエタン、クロロベンゼン、ニトロメタン、ニトロエタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、エチレンジクロールを挙げることができ、これらを混合して用いることもできる。

【0009】本発明における溶媒に不溶性の粒子とは、上記溶媒に溶解せずに、溶媒を留去したときにその表面に(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質からなる組成物が吸着若しくは付着できる粒子を意味し、具体的には、種々の粒子径の結晶セルロース、無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム等を挙げることができ、好ましくは粒子径200から300 μmを有する結晶セルロースである。

【0010】本発明における組成物中の(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールの少なくとも一部は、非晶質若しくは結晶構造がルーズになっていると考えられる。非晶質とは結晶構造を失った状態を意味し、より詳しくは、分子が規則正しい空間配列をつくらずに集合して生ずる固体物質の状態であり、一定の融点、凝固点を有さない。

【0011】本発明にかかる(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質との組成物は、これら物質を前記溶媒に溶解若しくは懸濁後溶媒を留去して得ることができる。溶媒を留去するには、加熱する方法、減圧する方法、減圧加熱する方法等を任意に選ぶことができる。また、溶解液若しくは懸濁液を乳糖、結晶セルロース、無水ケイ酸等の成形剤に吸着後、溶媒を留去する方法も用いることができる。

【0012】また、非晶質の(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールを得る他の方法は、(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁後、瞬間真空造粒する方法である。瞬間真空造粒とは、溶解若しくは懸濁した(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を150℃以上の高温に加熱した加熱室に送り、ついで減圧状態に保った隔壁室に送り粉末を得る方法である。瞬間真空造粒には、例えば商品名CRUXとして発売されている装置を用いることができる。

【0013】さらに、非晶質の(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールを得る別途の手段は、(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノール及び高分子物質を溶媒に溶解若しくは懸濁後、噴霧乾燥する方法、または、両物質を混合後、加熱溶解、高圧溶解若しくは高圧加熱溶解する方法がある。噴霧乾燥とは、溶解液若しくは懸濁液を、温風中に噴霧して短時間に乾燥することにより粒子を得る方法であり、後者の方法は、例えば、エクストルーダーという装置により実施することができる。

【0014】本発明における(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールの製造方法は、特に限定されないが、例えば特開平8-20578号公報に開示される方法により得ることができる。

【0015】本発明における(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールと高分子の比率は、一般に化合物1重量部に対して高分子物質0.1〜50重量部であり、好ましくは0.5〜10重量部、より好ましくは1〜5重量部である。

【0016】本発明にかかる溶媒は1種又は2種以上を混合して使用することができるが、混合する場合の配合比は特に限定されず、使用する高分子物質の種類と量により適宜選ぶことができる。例えば、高分子物質としてカルボキシメチルセルロースを使用し、溶媒として水及びエタノールを使用する場合は、水：エタノール＝5：95〜30：70が好ましく、より好ましくは10：90〜25：75である。また、溶媒の使用量は特に限定されないが、化合物及び又は高分子物質を溶解若しくは懸濁させる量を使用することが好ましい。

【0017】本発明により得られた組成物は、粉砕、篩過してそのまま若しくは通常用いられる製剤化助剤を添加して錠剤、顆粒剤等の剤形とすることができる。また、さらに通常用いられる手段により錠剤、カプセル剤等とすることもできる。

【0018】次に本発明の効果について説明する。なお、以下の効果例及び実施例においては、(2R,3R)-3-(4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-ブタノールを単に原薬と称する。

【0019】効果例1 実施例1又は2で得た固体分散体を原薬として25 mg相当を秤とり、溶出試験(JP1液及びJP2液、100℃pm、パルシ、37℃、900 ml)を行った。対照として乳糖4倍数を用いた。結果を図1、2に示した。本発明にかかる組成物

は、原薬の溶出改善が認められた。改善効果は、特にヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルピロリドンにおいて著しかった。

【0020】効果例2 実施例1で得た顆粒をビーグル犬に原薬として200mg経口投与し、吸収実験を行った。なお、用いたビーグル犬は絶食状態で実験を行った。対照として乳糖4倍率を用いた。結果を図3に示した。本発明にかかる組成物は原薬の吸収改善が認められた。

【0021】効果例3 実施例3で得た顆粒を用いて効果例1と同様の試験を行った。結果を図4、5に示した。本発明にかかる原薬とヒドロキシプロピルセルロースの固成分散体を結晶セルロースに吸着させた顆粒は、溶出の改善が認められた。

【0022】効果例4 実施例3で得た顆粒を用いて効果例2と同様の試験を行った。結果を図6に示した。本発明にかかる原薬とヒドロキシプロピルセルロースの固成分散体を結晶セルロースに吸着させた顆粒は、吸収の改善が認められた。

【0023】

【実施例】次に、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明が実施例に限定されるものではない。

【0024】実施例1 500mlナス型フラスコに、原薬2gを秤とり、エタノールに溶解させた。これにポリビニルピロリドン6gを加え溶解後、溶媒を留去した。残渣を捕集し、解砕機で粉砕後32メッシュ篩過品を採取して本発明にかかる顆粒を得た。

実施例2 500mlナス型フラスコに、原薬2gを秤とり、エタノールに溶解させた。これに水を加えて、8.5%エタノール溶液とし、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレーキ

※ト又はヒドロキシプロピルセルロースをそれぞれ別10gを加えて溶解後、溶媒を留去した。残渣を捕集し、解砕機で粉砕後32メッシュ篩過品を採取して本発明にかかる顆粒を得た。

【0025】実施例3 1000mlナス型フラスコに、原薬5gを秤とり、エタノールに溶解させた。水を加えて8.5%エタノール溶液とし、ヒドロキシプロピルセルロース15g及び結晶セルロース（商品名セルフィア、旭化成工業株式会社製、粒子径200~3000μm）100gを加えて溶解後、溶媒を留去した。残渣を捕集し、解砕機で粉砕後32メッシュを篩過し、4.8メッシュを篩過しない顆粒を採取して本発明にかかる顆粒を得た。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明にかかる組成物（固成分散体）及び対照のJ P 1液による溶出試験を示す図である。

【図2】図2は本発明にかかる組成物（固成分散体）及び対照のJ P 2液による溶出試験を示す図である。

【図3】図3は本発明にかかる組成物（固成分散体）及び対照をビーグル犬に経口投与した場合の血漿中薬物濃度を示す図である。

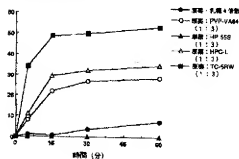
【図4】図4は本発明にかかる組成物（固成分散体）を結晶セルロースに吸着させたもの及び対照のJ P 1液による溶出試験を示す図である。

【図5】図5は本発明にかかる組成物（固成分散体）を結晶セルロースに吸着させたもの及び対照のJ P 2液による溶出試験を示す図である。

【図6】図6は本発明にかかる組成物（固成分散体）を固成分散体に吸着させたもの及び対照をビーグル犬に経口投与した場合の血漿中薬物濃度を示す図である。

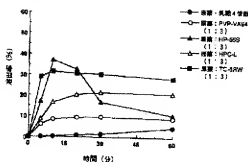
【図1】

図1 固成分散体の溶出試験（JP1液、37℃）



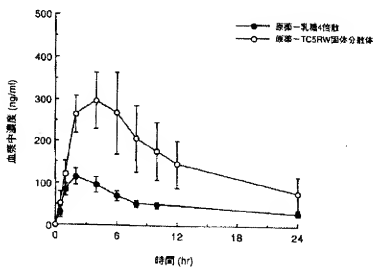
【図2】

図2 固成分散体の溶出試験（JP2液、37℃）



[図3]

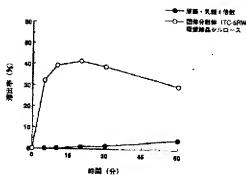
図3 ビーグル犬への経口投与後（原薬 4mg/kg）の血漿中濃度変化



投与サンプル	AUC(ng/ml <sup>2</sup> ·hr)	MRT(hr)	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)
原薬・乳糖4倍粒	1297.08±183.80	9.19±0.45	116.17±18.99	1.80±0.20
原薬-TCSRW固体制剤	3890.90±1280.30	8.96±0.42	333.9±84.19	3.60±0.75

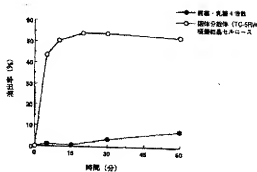
[図5]

図5 固体制剤緩衝剤セルロースの溶出試験 (JF2液、37℃)



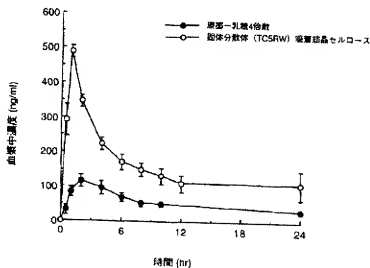
〔図4〕

図4. 固体分散体緩释結晶セルロースの溶出試験 (JP1 港、37℃)



〔図6〕

図6 ビーグル犬への経口投与後 (原薬 4mg/kg) の血漿中濃度変化



投与サンプル	AUC(ng/ml・hr)	MRT(hr)	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)
原薬・乳糖4倍量	1297.05±183.80	9.19±2.45	116.17±18.99	1.80±0.20
固体分散体緩释結晶セルロース	3797.71±618.80	8.79±0.71	486.48±16.47	1.00±0.00

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-007558

(43)Date of publication of application : 13.01.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/425

A61K 9/16

A61K 47/38

// C07D417/06

(21)Application number : 08-158178

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 19.08.1996

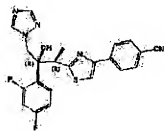
(72)Inventor : KATO TAKASHI  
ANDO EISHIN  
INOUE SACHIKO

## (54) PHARMACEUTICAL PREPARATION CAPABLE OF IMPROVING SOLUBILITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition, capable of improving the solubility, eliminating dispersion of absorption and useful for an antifungal agent effective against infectious diseases caused by fungi of the genus *Aspergillus*, etc., by dissolving or suspending a specific compound and a polymeric substance in a solvent and then distilling off the solvent.

SOLUTION: This composition is obtained by dissolving or suspending (A)



(2R,3R)-3-(4-(4-cyanophenyl)thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1(1H 1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol and (B) a polymeric substance in a solvent, preferably further adding particles insoluble in the solvent to the resultant solution and then distilling off the solvent. Furthermore, the ingredient B is preferably hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate or a copolymer of methacrylic acid-acrylic acid.

LEGAL STATUS